

영유아 식품알레르기의 임상적 조망

계명대학교 의과대학 소아과학교실

황진복

Clinical Perspectives of Food Allergy in Infants and Young Children

Jin-Bok Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Food allergies affect 7~8% of infants and young children, and their prevalence appears to have increased in recent years. Food allergy refers to an abnormal immunological reaction to a specific food. These reactions can be recurrent each time the food is ingested. Food allergy manifests itself with a wide spectrum of clinical characteristics including IgE-mediated diseases as immediate reactions, non-IgE-mediated disorders as delayed reactions, and mixed hypersensitivities. As a consequence, the clinical picture of a food allergy is pleomorphic. A well-designed oral food challenge is the most reliable diagnostic test for infants and young children whose clinical history and physical examination point towards a specific food allergy. Food specific IgE antibody tests (RAST, MAST, skin prick test, Uni-CAP, etc) are an alternative tool to determine oral food challenge for IgE-mediated disorders, but not for non-IgE-mediated allergies. Moreover, parents often impose their children on unnecessary diets without adequate medical supervision. These inappropriate dietary restrictions may cause nutritional deficiencies. This review aims to introduce clinical perspectives of food allergy in infants and young children and to orient clinicians towards different strains of diagnostic approaches, dietary management, and follow-up assessment of tolerance development. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 14: 113~121)

Key Words: Food allergy, Infant, Child

서론

식품 알레르기는 특정 식품을 섭취하였을 때 유해 반응(adverse reaction)이 일어나고 발병 기전이 면역학적으로 설명이 가능할 때로 정의할 수 있다. 유해 반응이 일어나지만 비면역학적 반응에 의하여 발생하는 경우 식품 불내성(food intolerance)으로 지칭하며, 개인의 체질적 특성에 의한 탄수화물 불내성, 특이 체질(idiosyn-

접수 : 2011년 6월 12일, 수정 : 2011년 6월 16일, 승인 : 2011년 6월 18일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 달성로 216
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@kmu.ac.kr

본 논문의 요지는 2010년도 대한소아소화기영양학회 추계심포지엄에서 발표되었음.

crasy), 정신 질환이나 식품의 특성에 의한 독성 오염물, 약물 불내성 등이 여기에 속한다¹⁾. 특정 식품에 유해 반응을 보이는 경우 소아의 약 25%와 성인의 약 10%만이 식품 알레르기이며 나머지는 식품 불내성이 차지한다²⁾.

식품 알레르기는 소아 연령의 약 7~8%에서 발병하는 것으로 알려져 있으며, 우유 알레르기가 가장 흔한 질환이며 영아의 약 2~3%에서 발병한다고 보고하고 있다³⁾. 식품 알레르기를 보이는 경우 중 약 30~50%는 위장관 증상을 동반하며 소아에서 성인에 비하여 유병률이 높다⁴⁾.

10여 년 전 식품 알레르기 질환의 새로운 분류법이 소개되면서⁵⁾ 두드러기, 혈관 부종 등 기존에 알고 있던 질환 뿐 아니라, 위장관 증상으로 발현하는 질환들이 임상에 소개되어 진단 치료되고 있으며, 발병 기전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 식품 알레르기는 특정 식품을 섭취한 후 나타나는 임상 증상 발현 시점, 관련되는 신체 부위, 면역학적 기전 등에 따라 즉시형 반응을 보이는 IgE-매개형, 지연형 반응을 보이는 비-IgE-매개형, 그리고 혼합형으로 분류하고 있다^{5,6)}.

영유아 식품 알레르기 질환의 진단적, 치료적 접근 기법이 최근 빠르게 발전하고 있다. 그러나 각 질환의 발병 기전, 진단, 치료에서 명확하게 규명되지 않고 합의되지 않은 부분이 아직 많이 남아 있어 진료 현장에서 혼란을 겪는 경우도 드물지 않다⁶⁾.

저자는 영유아 연령에서 다루어야 할 주요 식품 알레르기 질환을 임상적으로 조망하여 보고자 한다. 진단적 접근을 시행할 때 유의해야 할 사항들, 치료를 위한 식이 조절에서 유념해야 할 지침들, 추적 관찰을 통한 내성 발현의 확인 기법 등을 소개하여 식품 알레르기 질환의 진단, 감별진단, 식이 조절을 위한 주요 사항들을 권고하고자 한다. 식품 알레르기의 부적절한 진단이나 식이 조절은 환자에게 아나필락시스 등 심각한 부작용을 불러올 수 있을 뿐만 아니라 성장기 영유아에서 중대한 영양 장애를 유발할 수 있으며, 부모의 재정적 손실, 가족의 사회심리적 고립 등의 문제들을 유발할 수 있다.

본 론

1. 식품 알레르기의 분류

식품 알레르기는 임상 증상의 발현 장기에 따라 피부 점막형, 호흡기형, 위장관형, 전신형으로 나누고, 증상 발현의 시간과 면역 기전에 따라 즉시형 즉 IgE-매개형, 지연형 즉 비-IgE-매개형, 혼합형으로 분류한다^{5,6)}.

임상에서 접할 수 있는 영유아 식품알레르기의 대표적인 질환은 IgE-매개형으로는 두드러기, 혈관 부종, 결막염, 비염, 기관지경련, 아나필락시스, 구강 알레르기 증후군(oral allergy syndrome)이 있다. IgE-매개형과 비-IgE-매개의 혼합형으로는 영아기의 중등도 이상의 심한 아토피 피부염, 호산구성 위장관 질환(eosinophilic gastrointestinal disorder, EGID)이 대표적인 질환이다. 비-IgE-매개형 질환은 식품 단백질 유발성 장염 증후군(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)과 흔히 알레르기성 대장염(allergic colitis)이라고 부르는 식품 단백질 유발성 직결장염(food protein-induced proctocolitis, FPIPC)이 주요 질환이다^{5,6)}. 아직 임상적 실체에 대하여 많은 논란이 진행 중인 분류 불명군으로는 위식도역류증병(gastroesophageal reflux disease, GERD), 영아 산통, 변비의 일부 환자에서 식품 알레르기가 관련되어 있다고 의심하고 있으며 위장관 운동 장애 질환군이라고 묶어 구분하기도 한다^{6,7)}.

2. 식품 알레르기의 진단

IgE-매개형 질환을 많이 다루는 소아알레르기호흡기학과 비-IgE-매개형 질병을 흔히 다루는 소아소화기영양학은 각각의 학문적 특성에 따라 식품 알레르기 질환의 진단과 치료적 접근에서 차이를 보일 수 있다.

소아알레르기호흡기학의 입장에서는 두드러기 등 기존의 IgE-매개형 식품 알레르기를 많이 다루어 본 경험과 지식의 축적이 있어 식품 특이 IgE 항체 검사 즉 MAST, RAST, 피부단자검사(skin prick test), Uni-CAP 등을 임상 실전에서 효과적으로 활용하여 식품 알레르기 여부를 판정할 수 있다. 그러나 이들 검사가 진단에 도움이 되지 않는 것으로 알려진 비-IgE-매개형 식품 알레르기 질환에서도 진단적 도구로 식품 특이 IgE 항체 검사에 의존하려는 오류를 범할 수 있다⁸⁾.

소아소화기영양학의 입장에서는 식품 특이 IgE 항체 검사에 익숙하지 않지만, 대부분이 비-IgE-매개형으로 발현하는 위장관 식품 알레르기를 다루는데 익숙하여 내시경을 이용한 생검이나 식이 조절을 이용한 식품유발시험(oral food challenge, OFC)에 능숙하다. 특히 특수 분유의 이용 등 식이 조절에 따른 이차적인 고민거리인 영양 장애의 극복에 익숙하다²⁾.

따라서 소아에서 식품 알레르기 질환을 적절히 진단, 감별 진단하고 완벽한 식이 조절의 과정을 통하여 증상 발현의 방지는 물론 영양 손상을 최소화하기 위해서는 소아알레르기호흡기학과 소아소화기영양학에서 알레르기를 다루는 임상 기법 모두에 정통해야 하며, 다양한 진단과 치료 도구를 학문적 편견 없이 자유자재로 활용할 수 있는 역량이 필요하다고 판단된다.

식품 특이 IgE 항체 검사는 IgE-매개형 혹은 혼합형에 활용할 수 있다. 이 검사들은 일반적으로 음성 예측율(negative predictive value)은 높으나 즉 가짜 음성이 드물지만, 양성 예측율(positive predictive value)이 낮은 즉 가짜 양성률이 높은 특성이 있다. 식품 특이 IgE 항체 검사의 가장 큰 임상적 의의는 비-IgE-매개형이 주를 이루는 위장관 식품 알레르기 질환에서는 도움이 되지 않는다는 점이다¹⁾. 또한, 최근 Uni-CAP 등 민감도와 특이도가 모두 높은 검사 도구가 임상에서 활용되고 있지만, 식품 알레르기 질환에서 OFC가 가장 중요한 진단적 도구라는 설득력 있는 보고가 증가하고 있다⁶⁾. 철편 검사(patch test)가 혼합형 혹은 비-IgE-매개형에서 진단적 도구로 이용할 수 있을지 연구되고 있으나 표준화된 방식으로 임상에서 적극 활용되기에는 아직 이견이 많다⁶⁾.

식품 알레르기 질환은 식품 섭취 후 나타나는 증상 양상과 발현 시간, 증상과 관련된 장기 등이 각 군별은 물론 같은 군 내의 각 질환에 따라서도 다른 속성을 보인다^{4~6)}. 따라서 정확한 진단을 위해서는 각 군의 특성은 물론 각 질환의 임상적 속성에 대하여 숙지하고 있어야 하며, 각 질환에 대한 차별화된 지식과 경험이 진단과 감별 진단을 위한 가장 확실한 방법이다. 또한 가지 유의할 점은 임상 현장에서 진단이 애매한 만성 구토, 만성 설사, 체중 증가 실패 등의 원인을 추정할 때 원인이 밝혀지지 않은 특이한 식품 알레르기로 단정하는 것은 바람직하지 않으며 부적절한 식이 조절에 따

른 영양 장애 등 부가적인 문제를 유발할 수 있어 주의 를 요한다.

위장관 식품 알레르기 질환의 중요한 진단도구인 OFC도 각 질환의 특성에 따라 활용 방법이 달라져야 한다^{1,9,10)}. 환자를 유발시험에 따른 부작용 위험에 빠뜨리지 않으면서 정확한 진단에 도달하기란 쉽지 않은데, 예를 들어 같은 비-IgE-매개형 군에서도 FPIES는 OFC로 쇼크가 발생할 수 있으나 FPIPC는 혈변 이외의 증상은 나타나지 않는다. FPIES는 빠르면 1시간 늦어도 4시간 이내에 증상이 나타나지만 FPIPC는 6시간에서 만 3일이 경과하여 발현할 수도 있다. 따라서 어떤 질병에는 어느 연령에서 얼마만큼의 용량으로 OFC를 시도할 것인가는 향후 많은 임상 연구가 필요하리라 판단된다.

영아기 심한 아토피 피부염과 FPIES는 영아기에는 대부분의 식품에 알레르기를 보이는 반면, FPIPC나 두드러기 등은 1~3개의 소수의 식품에만 알레르기를 보이는 것이 일반적이다^{6,10)}. 또한, 영아기 심한 아토피 피부염, FPIPC, 영아 산통, GERD 등은 모유를 통하여 알레르기가 유발될 수 있으나, FPIES는 오히려 치료 및 예방 도구로 모유를 활용할 수 있다. 따라서 영유아 식품 알레르기 질환의 정확한 진단을 위해서는 각 군의 특성은 물론 각 질환의 속성에 대한 충분한 숙지가 우선되어야 한다고 다시 한 번 강조한다.

3. 식품 알레르기의 식이 조절

식품 알레르기 질환의 치료는 발병 기전을 살펴보고 여기에 맞추어 모체나 영아에서 식이 조절을 시행하는 것이 주 원칙이다⁶⁾. 이때 ‘쥐를 잡으려다 짐을 태우는 결과’를 낳을 수 있어 주의를 요한다. ‘쥐’라는 증상 발현을 최대한 방지하면서 ‘짐’이라는 환자에게 영양 공급을 최대화해야 한다는 두 가지 목표를 동시에 만족하기란 쉽지 않다. 게다가 부모의 불안감, 사회경제적 손실, 사회심리적 격리 등을 최소화하기 위한 치밀한 계획이 치료적 접근의 배경에 깔려 있어야 한다.

식품 알레르기의 진단에서 살펴보았듯이 치료를 위한 식이 조절도 각 군별, 각 질환별로 임상적 속성이 완전히 다른 경우가 흔하여 전체 영유아 식품 알레르기 질환에 대한 보편적인 치료 지침을 설정하기는 어렵다. 그러나 큰 틀에서 다음의 대원칙은 지켜져야 할 것이다. 첫째, 영아 초기에는 모유, 우유 분유, 콩단백 분유,

단백 가수분해물, 아미노산 분유의 다섯 가지 중 하나가 중심을 이루어 식이 조절이 진행되어야 영양 장애의 위험이 없다. 이 식이 도구들은 모두 거시적으로 보아 영양학적으로는 동등하다. 영아가 정상적인 성장을 이룰 수 있는 식품들이다. 둘째, 고형식 시기에는 각 질환의 속성, 환자의 연령 등에 따라 이유 시기와 식품의 종류를 결정해야 한다. 주 원칙은 알레르기 반응이 낮으면서 해당 연령대에 중요한 식품으로 시작하여, 알레르기 반응이 높고 보조 식품에 해당하는 종류로 점차 영역을 확장하여 가는 것이 바람직하다. 쌀, 감자, 고구마, 쇠고기, 닭고기, 두부, 식용유, 야채, 과일에서 밀가루, 콩, 생선, 계란, 우유로 진행되는 것이 좋다. 보충식의 시작은 6개월 이후에 시행하며, 물론 이 모든 과정은 질병의 속성에 따라 증례별로 결정되어야 한다.

일반적으로 영유아 식품 알레르기 질환의 OFC는 이중 맹검 방식이 필요하지 않고 대부분 개방식으로 직접 시행할 수 있다. 객관적 증상이 뚜렷하고 영아기라 심리적인 증상 발현이 없으며, 쇼크 등 위험한 결과를 유발할 수 있기 때문이다. 두드러기, 중등도 이상의 심한 아토피 피부염, FPIES는 쇼크를 일으킬 수 있는 질환이므로 반드시 수액 요법이 가능한 상황에서, 가정보다는 병원에서 시행되어야 한다^{1,3,4,6,9,11}. 질병에 따라 다르지만 대개 분유 한 스푼 정도의 식품 양이면 일차 유발 시험으로 충분하며 이후 점진적으로 늘려가는 것이 바람직하다. 주말보다는 평일 오전에 시행하면 유해 반응이 발생하여도 대처하기가 좋다¹¹.

4. 주요 영유아 식품 알레르기 질환

Table 1은 대표적인 영유아 식품 알레르기 질환의 호발 연령과 증상, 진단 도구, 식품 특이 IgE 항체 검사의 유용성, 치료 식이 방법, 알레르기에서 벗어나는 연령 등을 요약 정리한 내용이다.

1) 즉시 반응형 즉 IgE-매개형: 두드러기, 혈관 부종, 아나필락시스

(1) 아나필락시스를 보이지 않았던 경우; 모유를 수유하다가 처음으로 분유를 먹인 후 두드러기를 보였다고 하자. 생후 6개월 이내라면 단백질 가수분해물을 수유하고 단백질 가수분해물에도 유해 반응이 발현하면 아미노산 특수 분유를 수유해야 한다. 연령이 생후 6개월 이후라면 콩단백 분유로 유발 시험을 시행할 수 있다.

이때 피부단자검사 등 식품 특이 IgE 항체 검사를 시행하여 콩단백 분유에 대한 항원성을 확인하여 참고하면 도움이 된다. 대부분의 증례에서 콩단백에 내성을 보인다^{12,13}.

보충식을 처음 섭취한 후 발생한 두드러기라면 식품 특이 IgE 항체 검사 결과를 참고하여 높은 항원 감작을 보이는 식품은 일단 피하고 저알레르기 주요 식품군으로 먼저 OFC를 시행하여 연령에 따라 점차 확장하여 진행한다. 증상을 보이는 식품은 돌 이후에 혹은 충분한 시간이 지난 후 식품 특이 IgE 항체 검사를 시행하고 결과를 참고하여 다시 유발 시험을 시행할 수 있다. 우유 항원에 대한 감작이 점차 낮게 나타난다면 우유 유발 시험을 시행할 수 있다^{6,12}.

(2) 아나필락시스를 보인 경우; 우유, 보충식 등 특정 식품에 처음 노출되어 기침, 천명, 창백, 처짐, 쇼크 등을 보이는 경우 아나필락시스를 의심해야 한다. 단백질 가수분해물을 수유할 수 있으나 이 또한 드물게는 아나필락시스를 유발할 수 있으므로 위험성을 고려하여 일차적으로 아미노산 특수 분유를 수유하는 것이 좋다. 생후 6개월 이상이 되면 수액제, 에피네프린 등이 갖추어진 상황에서 단백질 가수분해물, 콩단백 분유로 단계적인 유발 시험을 진행할 수 있다. 모유를 통하여 우유가 아기에게 아나필락시스를 유발한 드문 보고가 있으나¹⁴, 모유 수유는 지속하며 모체 식단에서 유제품을 제거할 필요는 없다⁶.

2) 혼합형: 영아기의 심한 아토피 피부염, EGID

(1) 영아기 심한 아토피 피부염; 중등도 이상의 심한 영아기 아토피 피부염은 식품 알레르기와 밀접한 관계가 있다^{14,6}. 특정 식품 섭취 후 수 시간 내에 발현할 수 있지만 수 일이 지난 후 증상이 나타날 수도 있다. IgE-매개형 면역 반응의 속성이 있어 식품 특이 IgE 항체 검사가 도움을 줄 수 있다. 그러나 영아기에는 대표적인 식품 거의 모두에 강한 양성 감작 소견을 보여 실제적으로 임상에서 제거 식이를 선별하는데 적절한 도움을 받지 못하는 경우가 흔하다. 모유를 통한 식품 항원의 이동이 증상을 악화시킬 수 있기 때문에 모유를 중단해야 하는 경우도 있다^{15,16}. 모유를 통한 항원의 이동이 가능하다는 것은 잘 알려진 사실이지만¹⁷, 왜 FPIES는 모유 수유가 질병을 야기하지 않고 아토피 피부염, FPIPC 등은 질병을 야기하는지 아직 밝혀져 있지

Table 1. Clinical Features and Differential Diagnosis of Food Allergy in Infants and Young Children

Disorders	Age and symptoms	Occurrence in exclusively breast fed infants	Number of allergic foods	Diagnosis	Availability of food specific IgE antibody test	OFC and diet management	Age of tolerance
IgE-mediated: Urticaria, angio edema, rhinitis, conjunctivitis, bronchospasm, anaphylaxis	Urticaria when changing breast feeding to formula; urticaria when starting a specific complementary food	Possible/rare	A few	Food specific IgE antibody test; OFC	Yes; also yes when identify 'outgrowing'	Soy in most of all cow's milk-induced urticaria cases; PH/AA; elimination of a specific food	Almost to 2 yr of age; completely to 4~5 yr of age
Mixed: Moderate to severe atopic dermatitis	From early infancy, moderate to severe atopic dermatitis	Yes	Multiple <1 yr of age	Food specific IgE antibody test; OFC	Yes, but not helpful when initial presentation; yes when identify 'outgrowing' foods	Change formula to PH/AA; carefully consider to change breast milk to PH/AA	Almost to 2 yr of age; completely to 4~5 yr of age
Non-IgE-mediated: FPIES	In neonate, vomiting and diarrhea, failure to thrive; vomiting and shock when changing breast milk to formula or a specific food	No	Multiple <6 mo of age	OFC	No	Until 6 mo of age, exclusive breast feeding or PH/AA; After 6 mo of age, initial OFC with soy and after 12 mo of age, OFC with cow's milk	90% of soy and 70% of cow's milk to 1 yr of age; completely to 2 yr of age
Non-IgE-mediated: FPIPC (allergic colitis)	In early infancy, breast feeding infants; fresh and small blood on stool; In infancy, when changing breast milk to formula or a specific food	Yes	A few	Clinical; pathological; food elimination and OFC	No	Change formula to PH/AA; maternal diet control	96% to 1 yr of age; completely to 2 year of age
Gastrointestinal motility disorders: GERD	In early infancy, a part of GERD	Yes	A few	Maternal diet control; food elimination and OFC	No, probably	PH/AA till 6 mo of age when positive response to cow's milk elimination and OFC; maternal diet control	Probably to 1~1.5 yr of age
Gastrointestinal motility disorders: Infantile colic	In early infancy, a part of infantile colic	Yes	A few	Maternal diet control; food elimination and OFC	No, probably	PH/AA till 6 mo of age when positive response to cow's milk elimination and challenge; maternal diet control	Probably to 6 mo of age
Gastrointestinal motility disorders: Constipation	In early infancy, a part of infantile constipation	Yes	A few	Maternal diet control; food elimination and OFC	No, probably	PH/AA till 6 mo of age when positive response to cow's milk elimination and challenge; maternal diet control	Probably to 1~1.5 yr of age

OFC: oral food challenge, PH/AA: protein hydrolysate or amino acid formula, FPIES: food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIPC: food protein-induced proctocolitis, GERD: gastroesophageal reflux disease.

않지만 흥미로운 연구 주제가 될 것은 틀림이 없다. 우유, 계란 등을 2~4주간 끊어 보는 모체의 식이 조절이 도움이 되지 않고, 성장 장애를 보이며, 보충식을 시작할 연령이라면 모유 수유를 중지하고 단백질수분해물이나 아미노산 특수 분유를 사용할 지 신중히 고려해 볼 수 있다. 대개 생후 5~6개월경이 이에 해당한다^{15,16}.

식품 특이 IgE 항체 검사에 양성을 보이는 경우 식품 제거 식이를 시도하지만 유발 시험은 병원 내에서 시행해야 한다. 이때 염두에 두어야 할 사항은 피부염의 악화는 물론 아나필락시스 등 심각한 증상이 동반할 수 있다는 점이다⁶.

대개 1~1.5세가 지나면 피부염의 빠른 회복과 함께 주요 식품에 대한 내성이 급속히 높아지기 시작한다. 이때 식품 특이 IgE 항체 검사를 시행하여 기존에 강양성을 보이던 잠작 소견들이 감소하거나 없어지는 결과를 얻을 수 있는데 이를 근거로 식이 조절을 시행하면 도움이 된다. 그러나 식품 유발 시험은 역시 병원 내에서 진행되어야 하며 아나필락시스 등의 위험을 고려하여야 한다.

(2) EGID; 호산구는 면역 세포로도 작용하지만 염증세포로도 작용할 수 있다. 따라서 혈액 내, 조직 내 호산구의 숫자만으로 알레르기를 진단하게 되면 오류를 범할 수 있다¹⁸. 또한, EGID는 식품 알레르기과 관련된 경우를 일부 포함하고 있을 뿐이며, 호산구가 침윤된다고 모두 식품 알레르기는 아니다¹⁸.

신생아기의 혈액 내 호산구 증가증의 가장 흔한 원인은 감염으로 알려져 있다¹⁹. 또한, 염증성 장질환, 소화성 궤양 등 많은 위장관 염증성 질환에서 호산구 침윤은 흔히 관찰된다¹⁸. 따라서 혈액의 호산구 증가나 조직의 호산구 침윤이 관찰될 때 알레르기 질환에 의한 경우와 감염 등에 의한 염증 질환의 경우를 감별하는 것이 중요한데 이것이 쉽지 않다.

또한, 위장관 조직에서는 정상적인 호산구 침윤이 관찰되는데 상행 대장이나 횡행 대장에서는 고배율 시야당 평균 20여개가 관찰될 수 있다²⁰. 이러한 정상적인 관찰과 병적 침윤을 감별하는 것도 쉽지 않다. 따라서 EGID를 정상이나 감염, 면역 질환 등 타 질환과 감별하기 위하여 논리적인 접근이 필요하며 사려 깊은 감별 진단이 필요하다.

EGID의 진단은 다음의 조건을 반드시 충족해야 한

다¹⁸. 첫째, 위장관 관련 증상이 있어야 한다. 복통, 구토, 설사, 성장 장애, 빈혈, 단백 소실 등 명확한 위장관 증상이 있어야 한다. 관련 증상이 명확하지 않은 상황에서 우연히 조직에 침윤된 호산구를 발견하게 되면 진단을 위한 해석에 혼선을 일으킬 수 있다. 둘째, 위장관 조직에서 호산구 침윤이 충분하여야 한다. 풍부한 경험이 있는 병리의사가 충분히 많다고 판단할 때 호산구의 침윤이 있다고 말할 수 있으며¹⁸, 최근 보고된 위장관 내 정상 호산구 수에 유의하여야 한다²⁰. 또한 대부분의 호산구 침윤은 여기저기로 흩어져 나타나는 경우가 많아 조직 생검은 반드시 여러 개의 조직을 생검하여 관찰해야 한다²⁰. 셋째, 위장관 증상과 호산구 침윤을 보일 수 있는 타 질환이 없어야 한다. 염증성 장 질환 등 다양한 원인들이 위장관 증상과 함께 많은 양의 호산구 침윤을 보일 수 있으므로 관련 타 질환에 대한 충실한 감별이 이루어져야 한다. 면역 질환 등을 철저히 배제해야 하는데 수많은 검사와 충분한 임상 경과 관찰이 요구되므로 까다롭고 지루한 추적 관찰의 시간이 필요하다²¹.

EGID는 드문 질병 영역이지만 최근 서구 유럽에서 급증하면서 주목받고 있는 질환이 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis)이다²². 다양한 상부위장관 증상과 함께 고배율 시야당 15개 이상의 상피 내 호산구 침윤을 보이고 프로톤 펌프억제제에 반응이 미약할 때 의심할 수 있다. 혼합형이라 식품 특이 IgE 항체 검사를 활용하기도 하지만, 경험적으로 항원성이 높은 식품들을 제거하여 반응을 보기도 한다. 연령에 따라 단백질수분해물이나 아미노산 특수 분유를 이용하여 반응을 보며, 스테로이드를 사용하기도 한다.

3) 지연 반응형 즉 비-IgE-매개형: FPIES, FPIP

(1) FPIES; FPIES는 영아기에 드물게 발현하는 대표적인 비-IgE-매개형 질환이다. 신생아기에 구토나 설사, 체중 증가 실패, 패혈증 소견으로 방문하게 되며, 분유 혹은 혼합 수유아에서 발생하며 모유 수유아에서는 발현하지 않는 것으로 알려져 있다²³. 최근 국내에서는 모유 수유율이 급속히 높아지면서 FPIES의 신생아기 발현은 드물고, 모유 수유에서 처음으로 분유로 바꾸던 중 혹은 보충식을 시작하던 중 발현하는 경우가 종종 관찰된다. 소량의 분유 등을 먹은 후 심각한 수준의 구토와 처짐, 창백을 보이고 청색증과 쇼크를 동반

하기도 한다^{9,11)}. 다양한 보충식 섭취 후^{24,25)}에도, 약품 복용 후²⁶⁾에도 FPIES가 보고된 바 있어 주의를 요한다.

신생아기에 어떤 임상 양상으로 발현하는지 잘 알고 있어야 하며, 구토 등 증상 발현의 양상과 식품 섭취 후 나타나는 시점 등을 눈여겨보지 않으면 감염성 장염, 외과적 질환 등으로 오인하여 FPIES를 놓칠 수 있어 주의를 요한다²³⁾.

FPIES는 첫째, 특별한 질병 상황이 없는 상태에서 특정 음식을 처음 먹은 후 4시간 이내에 심한 구토나 처짐을 보이고, 둘째, 반점 등은 없이 위장관 증상에 국한되어 나타나며, 셋째, 그 특정 식품을 끊으면 증상이 호전되지만 주의해서 다시 먹어 보아 같은 증상이 반복한다면 임상적으로 추정 가능성이 있다^{6,9)}. FPIES는 비-IgE-매개형 알레르기 질환이므로 식품 특이 IgE 항체 검사는 진단적 도구로서 도움이 되지 않는다는 사실을 저자들이 보고한 바 있다¹¹⁾. OFC는 진단을 위한 유일한 도구이지만 약 20%에서 쇼크가 올 수 있는 위험한 질환이므로 반드시 수액 제재 등이 준비된 상태에서 프로토콜을 근거로 시행해야 한다^{9,11)}.

모유 수유아에서는 발병하지 않으며, 또한 모체의 식이 조절도 필요하지 않다. 분유 수유아라면 단백질수분해물이나 아미노산 특수 분유를 수유하여야 한다. 연령에 따른 분유와 콩단백 분유의 내성률은 생후 6개월에 27.3%, 75.0%, 생후 10개월에 63.6%, 91.7%를 보여, 생후 6개월경에 콩단백 분유로 유발시험을 시행하고, 우유는 1세 이후에 유발시험을 시행하는 것이 바람직할 것으로 저자들은 제안한 바 있다¹¹⁾.

(2) FPIPC; FPIPC는 직결장 조직에서 호산구의 침윤과 이에 따른 상처에 의해 혈변을 보이는 독특한 질환이다. 생후 3개월 이내의 신생아와 어린 영아가 건강한 전신 상태를 보이면서 설사, 열 등의 전신 증상이 없이 고춧가루, 실 모양의 작은 선홍색 혈변을 보일 때 추정할 수 있으며 주로 모유 수유아에서 관찰된다. 모유를 수유하는 영아가 분유나 보충식을 처음 섭취한 후 발병하기도 한다. 모유 수유아는 모체의 식이 조절, 분유 수유아는 단백질수분해물이나 아미노산 특수 분유를 이용할 수 있다^{10,27)}. FPIPC는 비-IgE-매개형 알레르기 질환이므로 식품 특이 IgE 항체 검사는 진단 도구로서 적절하지 않다는 사실을 저자들이 밝힌 바 있다²⁸⁾.

그러면 모유를 수유하는 어린 영아의 선홍색 소량 혈

변 등 독특한 임상적 정황만 맞아떨어진다면 이것만으로 FPIPC를 진단하는 것이 충분할까? 미국 소아소화기 영양학회의 설문조사에 의하면 소아소화기전문의들은 약 84%에서 FPIPC를 임상적으로 진단하지만, 병리적 검사를 이용하여 검증하였을 때 이들 중 64%만이 FPIPC로 진단할 수 있었다고 한다²⁹⁾. 따라서 임상 정황만으로 진단하는 것은 오류를 범할 위험이 크다.

그러면 FPIPC의 병리적 진단은 확진을 위하여 적절한가? Odze 등³⁰⁾에 의하면 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구의 침윤이 있을 때 진단이 가능하다고 하였으며, Machida 등³¹⁾은 1개의 고배율 시야당 20개 이상의 호산구 침윤이 보일 때 진단이 가능하다고 하였다. Hwang 등²⁷⁾이 식품 제거 및 유발 시험 후 확진된 FPIPC를 대상으로 조직 내 호산구의 침윤을 조사한 연구에 따르면 10개의 고배율 시야당 60개 이상의 호산구 침윤을 보이는 경우 97.4%만이 FPIPC로 진단이 가능하고, 1개의 고배율 시야당 20개 이상의 호산구 침윤을 보이는 경우는 63.2%에 불과하여, 병리적 판단만으로도 확진에는 한계가 있을 수 있음을 보고하였다.

위장관 내 호산구의 정상 침윤도를 조사한 연구에 따르면 직결장 조직에서 하나의 고배율 시야당 8개의 침윤을 보인다고 밝혀져 FPIPC의 병리적 진단에 혼란이 야기되고 있다²⁰⁾. 더욱 놀라운 사실은 최근의 보고에 의하면 일시적인 호산구성 대장염이 신생아기에 혈변을 일으킬 수 있다는 점이다³²⁾. 따라서 임상적으로나 병리적인 소견만으로는 FPIPC를 확진하는데 한계가 있을 수 있다는 점을 항상 염두에 두어야 한다.

혈변을 보이는 생후 6개월 이내의 영아에서 알레르기, 감염 등 관련 원인을 확인한 연구에서는 18%에서만 우유 알레르기로 진단할 수 있었다고 한다³³⁾. 따라서 FPIPC를 확진하기 위해서는 식품의 제거 및 유발 시험이 필요하다고 주장하고 있다. 저자들은 FPIPC의 진단 및 원인 규명을 위한 식품 제거 및 유발 시험의 임상 모형을 소개한 바 있다^{10,27)}.

결론적으로 FPIPC의 진단은 임상적으로 추정은 가능하지만 주의를 요하며, 임상적 소견과 병리적 소견을 합쳐 진단은 가능하지만 확진에는 주의를 요하며, 확진을 위하여는 임상적 소견과 병리적 판단은 물론 식품 제거 및 유발 시험이 필요할 것으로 판단된다.

4) 분류 불명, 위장관 운동 장애 식품 알레르기 질환 군: GERD, 영아 산통, 영아 변비

(1) GERD; 1996년 GERD를 가지는 영아의 약 40%에서 식품 알레르기가 그 원인이라는 충격적인 보고가 있었다³⁴⁾. 이후 많은 논란이 진행 중이기는 하지만, GERD를 보이는 영아의 일부에서는 식품 알레르기가 잠복되어 있을 수 있다는 점은 염두에 두어야 한다. 진단은 2~4주간의 식품의 제거 후 유발 시험이 유일한 방법이다. 대개 1~1.5세가 지나면 호전이 되는 것으로 알려져 있다^{6,7)}.

(2) 영아 산통; 영아 산통은 생후 3~6주 사이의 영아에서 시작하여 백일 경이 되면 호전되는 질환으로 다양한 인자들이 그 원인으로 제기되고 있다. 식품 알레르기와의 관계는 아직 많은 논란이 있지만, GERD와 마찬가지로 영아 산통의 일부에서는 식품 알레르기와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. GERD와 마찬가지로 면역학적 기전이 밝혀져 있지는 않으며, 식품 특이 IgE 항체 검사는 도움이 되지 않는다. 단백질수분해물이나 아미노산 특수 분유를 이용하여 분유를 1주일간 끊어 보거나, 모체에서 우유 섭취를 2~4주간 제거하여 보면 호전을 보일 수 있다^{6,7)}.

(3) 영아 변비; 영아 변비가 식품 알레르기와 관련될 수 있다는 보고가 있으나 적절한 진단 도구를 이용한 관련성을 규명하기가 쉽지 않아 논란이 많다. 특정 식품에 의한 변비의 발생인지 아니면 보충식 등이 첨가되면서 배변 습관이 정상적으로 변화한 것인지 구별하기가 쉽지 않다. 특정 식품 섭취 후 심한 변비를 보인다면 2~4주간 식품 제거 식이를 시행할 수도 있으며, 식품 알레르기에 의한 영아 변비에서 직장 내 호산구의 침윤이 증가한다는 보고도 있으나 아직 논란이 많은 부분이다^{6,7)}.

결 론

영유아 식품 알레르기 질환은 보편적으로 활용 가능한 진단적, 치료적 가이드라인을 설정하여 활용하기는 어렵다. 예를 들어 우유에 알레르기 증상을 보이는 경우 콩단백에도 약 40~50%가 알레르기 반응을 보인다는 것이 교과서적 설명이다. 모유에서 분유로 바꾸던 중 두드러기가 발생하여 콩단백 분유로 유발 시험을 시

행한다고 하자. 결과는 생후 6개월 전인가 후인가에 따라 내성률이 다르며, 생후 6개월 이후라면 대부분의 증례에서 유해 반응을 일으키지 않을 것이다^{12,13)}. 증등도 이상의 심각한 아토피 피부염이라면 최소한 1세 전에는 콩단백에 의한 노출은 틀림없이 증상을 유발할 가능성이 높으며^{15,16)}, FPIES라면 생후 6개월 이후 연령이 증가함에 따라 점점 내성률이 증가한다¹¹⁾. 따라서 영유아 식품 알레르기는 IgE-매개형인지 세포-매개형인지 아니면 혼합형인지 해당 군의 특성을 숙지할 뿐만 아니라, 해당 군에 속한 각 질환의 임상적 특성을 충분히 숙지해야 한다. 이것이 영유아 식품 알레르기 질환의 진단과 치료에 접근하는 임상적 기법의 시작점이자 핵심이다.

참 고 문 헌

- 1) Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009;58:457-66.
- 2) Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:238-45.
- 3) Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:49S-53S.
- 4) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:116S-25S.
- 5) Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl 1):87-94.
- 6) Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health* 2009;45:481-6.
- 7) Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:383-91.
- 8) Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinnelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010;36:5-11.
- 9) Hwang JB, Song JY, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S, et al. The significance of gastric juice analysis for a positive challenge by a standard oral challenge test in typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean*

- Med Sci 2008;23:251-5.
- 10) Choi SY, Park MH, Choi WJ, Kang U, Oh HK, Kam S, et al. Clinical features and the natural history of dietary protein induced proctocolitis: a study on the elimination of offending foods from the maternal diet. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:21-30.
 - 11) Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
 - 12) Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
 - 13) Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.
 - 14) Lifschitz CH, Hawkins HK, Guerra C, Byrd N. Anaphylactic shock due to cow's milk protein hypersensitivity in a breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:141-4.
 - 15) Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27-32.
 - 16) Hwang JB, Kang YN, Won KS. Protein losing enteropathy in severe atopic dermatitis in an exclusively breast-fed infant. *Pediatr Dermatol* 2009;26:638-9.
 - 17) Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Velonà T, Cavagni G, et al. Evaluation of the presence of bovine proteins in human milk as a possible cause of allergic symptoms in breast-fed children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:353-60.
 - 18) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
 - 19) Manoura A, Hatzidaki E, Korakaki E, Mitsaki M, Valari V, Giannakopoulou C. Eosinophilia in sick neonates. *Haematologia* 2002;32:31-7.
 - 20) DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:210-8.
 - 21) Sohn SM, Kim KI, Park MH, Kang YN, Lee HJ, Hwang JB. A case of Churg-Strauss syndrome in infancy. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:65-70.
 - 22) Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]
 - 23) Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:993-7.
 - 24) Nowak-Wegrzyn A, Sampson H, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
 - 25) Park MH, Sohn SM, Choe BK, Kim YH, Kang YN, Choi WJ, et al. A case of isolated rice allergy. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:80-4.
 - 26) Hwang JB, Kang KJ, Kang YN, Kim AS. Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:87-8.
 - 27) Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:213-7.
 - 28) Song JY, Kang YN, Kim JR, Hwang JB. Clinical significance of food-specific IgE antibody tests in food protein-induced proctocolitis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:36-41.
 - 29) Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:16-22.
 - 30) Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:668-74.
 - 31) Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
 - 32) Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:501-5.
 - 33) Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006;117:e760-8.
 - 34) Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-7.